

末梢白血球と肝臓におけるチトクロームP450遺伝子 発現の比較検討

| | |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 著者 | 古川 元庸 |
| 号 | 3365 |
| 発行年 | 2005 |
| URL | http://hdl.handle.net/10097/22866 |

氏 名（本籍）
古^{ふる}川^{かわ}元^{もと}庸^{のぶ}

学 位 の 種 類
博 士（医 学）

学 位 記 番 号
医 第 3 3 6 5 号

学位授与年月日
平 成 17 年 3 月 2 日

学位授与の条件
学位規則第 4 条第 2 項該当

最 終 学 歴
昭 和 61 年 3 月
京都大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目
末梢白血球と肝臓におけるチトクローム P450 遺伝子発現の比較検討

（主 査）

論 文 審 査 委 員
教授 福 本 学 教授 柴 原 茂 樹

教授 柳 澤 輝 行

論文内容要旨

チトクローム P450 (CYP) は、類似した蛋白質のスーパーファミリーを構成しており、広範囲の化合物の活性化以外に解毒、排泄にも関与し、大部分は肝臓に局在している。肝臓における CYP 遺伝子発現レベルを予測するための指標として、末梢血白血球 (PBL) の CYP 遺伝子発現量が応用できないか否かを評価するために、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法を用いて、PBL、肝細胞癌患者の肝非癌部組織、肝癌組織の CYP1A1, 1A2, 1B1, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 2F1, 2J2, 3A4, 3A5, 3A7, 4A11, 4B1, CYP27 遺伝子発現を測定し、比較検討した。その結果、PBL では CYP1A1, 1A2, 1B1, 2A6, 2B6, 2E1, 4B1 遺伝子発現を、肝組織では CYP2F1 以外のすべての CYP 遺伝子発現を測定し得た。PBL 内と肝組織内のそれぞれの群においては、各サブファミリー内遺伝子間で密接に相関していたが、PBL と非癌部肝組織との間では、CYP4B1 のみ明確に相関が認められた。PBL における各 CYP 遺伝子発現は、手術などの侵襲で誘導される値は基底値に比例していた。この結果は、PBL における CYP 遺伝子発現、特に CYP4B1 遺伝子発現を測定することが、環境汚染物質暴露とその危険性を評価するための生体マーカーとして利用し得ることが示唆された。さらに、非癌部に比べて癌部で、複数の CYP 遺伝子が過剰に発現している傾向も認めた。この事は過剰発現している CYP 遺伝子のパターンを調べることでより化学療法剤を対象者を選んでより効果的に投与することができる可能性を示唆している。

審 査 結 果 の 要 旨

本論文は、肝臓におけるチトクローム P450 (Cytochromes P450 以下 CYP) 遺伝子発現レベルを予測するための指標として、末梢血白血球 (peripheral blood leukocytes 以下 PBL) の CYP 遺伝子発現量が応用できないか否かを評価するために、PBL と肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma 以下 HCC) 患者の肝非癌部組織、肝癌患者の肝癌部組織におけ (reverse-transcription polymerase chain reaction 以下 RT-PCR) 法を用いて PBL と肝組織における CYP1A1, 1A2, 1B1, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 2F1, 2J2, 3A4, 3A5, 3A7, 4A11, 4B1, CYP27 遺伝子発現を測定した。その結果、PBL では CYP1A1, 1A2, 1B1, 2A6, 2B6, 2E1, 4B1 遺伝子発現を、肝組織では CYP2F1 以外のすべての CYP 遺伝子発現を測定し得た。PBL と肝組織において、それぞれ、サブファミリー内遺伝子間で相関を認めたが、CYP4B1 のみ PBL と非癌部肝組織との間で、明確に相関が認められた。PBL における各 CYP 遺伝子発現は同一個人でも手術を挟んで採血の時期による変動が大きかったが、手術などの侵襲で誘導される値は基底値に比例していた。この結果は、PBL における CYP 遺伝子発現、特に CYP4B1 遺伝子発現を測定することが、環境汚染物質暴露とその危険性を評価するための生体マーカーとして利用し得ることが示唆された。さらに、非癌部に比べて、癌部で、複数の CYP 遺伝子が過剰に発現している傾向も認めた。このことは過剰発現している CYP 遺伝子のパターンを調べることにより、化学療法剤を対象者によって選んで、より効果的に投与することができる可能性を示唆している。また、クラスター分析から、CYP 遺伝子の基本的な発現プロフィールは異なった体細胞間で共通であるが、肝細胞における CYP 遺伝子発現レベルは肝細胞に特異的な因子によって調節されていること、外部因子による CYP4B1 遺伝子発現の誘導が他の CYP 遺伝子発現の誘導と密接に関連していることが示された。CYP は様々な物質の代謝において重要な役割を果たすため、これまで CYP 遺伝子発現について多数の研究がなされてきたが、ヒトにおける各 CYP 分子発現を関連づけるための包括的、かつ定量的な研究は PBL でも肝臓でも報告されていない。ヒト PBL と肝組織において CYP 遺伝子発現を直接比較したのは本研究が初めてである。

よって、本論文は博士 (医学) の学位論文として合格と認める。